临床研究

重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者启动早期肾损害

蒋 倩，李涛平，庞 礴，王 啸，王玉峰
南方医科大学南方医院睡眠医学中心，广东 广州 510515

摘要：目的 观察未合并慢性肾脏病(CKD)的不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清胱抑素C(Cys-C)浓度变化，探讨其与整夜多导睡眠检测(PSG)指标的相关性。**方法** 收集2012年1月至2015年6月南方医科大学南方医院呼吸睡眠中心初诊的睡眠打鼾患者，共238例。所有患者完善病史、人体学特征采集、PSG监测及血清胱抑素C浓度、血常规、血糖、血脂等生化检测，根据AHI值将其分为单纯性鼾症组(AHI<5)，轻度(AHI, 5-15)，中度(AHI, 15-30)及重度 OSAHS(AHI>30)组，比较各组间Cys-C浓度差异及其与PSG指标的相关性。**结果** 238例患者中单纯性鼾症患者41例，OSAHS患者197例，包括轻度、中度、重度各49、56、92例。各组间各指标单因素分析结果示：重度OSAHS患者血清Cys-C浓度、外周血白细胞(WBC)及其亚型计数、红细胞(RBC)计数、超氧化物歧化酶(SOD)较轻度、中度OSAHS患者及单纯性鼾症患者明显升高，差异有统计学意义($P<0.05$)，同时各组间血肌酐(Cr)浓度及肾小球率过滤(eGFR)差异无统计学意义($P>0.05$)。相关性分析示，血清Cys-C浓度与性别、BMI、颈围、腹围、SBP、呼吸暂停低通气指数(AHI)、WBC呈正相关(P均<0.01)，与平均血氧饱和度($ASpO_2$)、最低血氧饱和度($MSpO_2$)、SOD呈负相关(P均<0.01)。多元线性回归分析调整上述相关指标后，AHI值与血清Cys-C浓度的升高呈独立正相关(β=0.218，$P<0.010$)，SOD与血清Cys-C浓度的升高呈独立负相关(β= -0.217，$P<0.009$)。**结论** 重度OSAHS可能启动了早期肾功能损害的病理过程，其损害机制可能与慢性间歇性低氧(CIH)诱发氧化应激、启动炎症级联反应相关。
关键词：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征；血清胱抑素C浓度；外周血白细胞计数；超氧化物歧化酶

Severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with latent renal dysfunction: analysis of 238 cases

JIANG Qian, LI Taoping, PANG Bo, WANG Xiao, WANG Yufeng
Sleep Medicine Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the association between severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) without chronic kidney disease (CKD) and serum cystatin C. **Methods** A total of 238 patients with snoring during sleep admitted between January 2012 and June 2015 underwent full-night polysomnography for diagnosis of OSAHS. The patients were divided according to the apnea-hypopnea index (AHI) scores into simple snoring group (AHI<5) and mild (AHI, 5-15), moderate (AHI, 15-30), and severe OSAHS (AHI>30) groups. The medical history, baseline demographic characteristics, blood glucose, blood lipids, peripheral blood cell count and serum cystatin C were measured, and the correlation between polysomnographic parameters and serum cystatin C were analyzed in different groups. **Results** The simple snoring, mild, moderate, and severe OSAHS groups consisted of 41, 49, 56, and 92 cases, respectively. Serum cystatin C, WBC and its subtype counts, RBC count, and superoxide dismutase (SOD) were all significantly higher in severe OSAHS group than in the other 3 groups ($P<0.05$), but serum creatinine and estimated glomerular filtration rate were comparable among the groups ($P>0.05$). Linear correlation analysis revealed that serum cystatin C was positively correlated with gender, BMI, neck circumference, abdominal circumference, SBP, AHI, and WBC ($P<0.01$) and inversely correlated with the average pulse oxygen saturation ($ASpO_2$), minimum pulse oxygen saturation ($MSpO_2$), and SOD ($P<0.01$). Multiple regression analysis identified AHI and SOD as independent factors that were positively and inversely correlated with serum cystatin C (β=0.218, $P<0.010$; β=-0.217, $P<0.009$), respectively. **Conclusion** Severe OSAHS is closely correlated with serum cystatin C, WBC, and SOD, suggesting that severe OSAHS may initiate the pathological process of early renal damage possibly in association with chronic intermittent hypoxia-induced oxidative stress and the initiation of the inflammatory cascade.
Key words: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; serum cystatin C; white blood cell count; superoxide dismutase

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是睡眠中反复上气道完全或不完全塌陷导致的频繁呼吸暂停或低通气，伴随呼吸相关氧降及微觉醒，干扰气体交换，影响睡眠结构及自主神经功能的睡眠呼吸疾病[1-2]。根据Wisconsin睡眠队列研究，西方国家中年男性患病率约4%，女性约2%[3]，但随着OSAHS的危险因素(肥胖、老龄化、吸烟、饮酒)的增加及诊断技术的改进，以上数字可能低估了目前此疾病的真正患病率[1-2]。

近10年，越来越多的研究发现，稳定期慢性肾脏病

收稿日期：2015-11-03
基金项目：国家十二五科技支撑计划(2012BAI05B030)
作者简介：蒋倩，在读硕士研究生，E-mail: 547234288@qq.com
通信作者：李涛平，教授，博士生导师，E-mail: ltpnet@126.com

(Chronic kidney disease, CKD)、终末期肾脏病(End stage renal disease, ESRD)及肾移植患者中OSAHS的患病率较肾功能正常(eGFR>60 mL/min/1.73 m^2)者明显增高[4-7]。同时,在OSAHS中CKD(eGFR<60 mL/min/1.73 m^2)的患病率较呼吸暂停低通气指数(Apnea hypopnea index, AHI)<5次/时的患者也明显增加,且eGFR与AHI值密切相关,独立于其他危险因素[8-9]。提示OSAHS参与了CKD患者肾功能损害的病理过程,但目前国内外对OSAHS合并CKD或CKD合并OSAHS二者的发病机制及因果关系仍不清楚,且多数研究采用血清肌酐及根据它换算得出的eGFR作为评估肾功能的检测指标。但是血清肌酐对于预测早期肾功能损害的敏感性及特异性较差。血清胱抑素c(Cys-C)作为肾小球滤过率"理想"的内源性标志物,反映早期肾损害优于血清肌酐[10]。因此,我们的研究拟从未合并CKD(eGFR>60 mL/min/1.73 m^2)的OSAHS患者入手,采用血清Cys-C浓度作为早期肾功能损害的指标,观察不同程度OSAHS患者肾功能的变化,探讨OSAHS与肾功能损害之间的因果关系,为预防OSAHS患者发生、发展为慢性肾脏病提供临床依据。

1 资料及方法

1.1 研究对象

收集2012年1月~2015年6月南方医科大学南方医院呼吸睡眠医学中心初诊的年龄在18~60岁间的睡眠打鼾患者238例。所有患者均完成整夜PSG监测,并排除以下情况:(1)中枢性、混合性睡眠呼吸暂停低通气综合征、发作性睡病、睡眠相关运动性疾病;(2)肾功能不全、肾小球疾病、泌尿系统梗阻及感染等疾病;(3)血液系统疾病、自身免疫性疾病、肝脏疾病、甲亢、甲减、肿瘤、COPD、哮喘、间质性肺炎等疾病;(4)近1月发生的各种感染性疾病及使用对肾功能有损害的药物。

1.2 研究方法

1.2.1 病史资料 所有患者采用统一标准方案采集病史资料,包括现病史、既往史、个人史、家族史及药物使用等情况。重点记录性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(Body mass index, BMI)、颈围、腹围等人体学特征。

1.2.2 睡眠监测 所有患者均完成整夜PSG监测,检查前24 h内不能服用安眠药及饮酒、茶和咖啡。监测内容包括:睡眠结构(脑电、眼电、下颌肌电),呼吸(口鼻气流、胸腹运动),经皮氧饱和度及心电、鼾声、体位监测。根据美国睡眠医学会睡眠及其相关事件(AASM)判读手册分析睡眠报告。根据阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南及呼吸暂停低通气指数(Apnea hypopnea index, AHI)将患者分为单纯性鼾症组(AHI<5次/h)、轻度OSAHS组(5≤AHI<15次/h)、中度OSAHS组(15≤AHI<30次/h),重度OSAHS组(AHI≥30次/h)。

1.2.3 血生化检验 所有患者完成PSG监测后立即仰卧位空腹采集肘静脉血,采用全自动生化分析仪测定血常规、肝肾功、甲功、血糖、血脂等指标。同时,使用自动血压计测量患者入院当天睡前仰卧位血压。根据CKD-EPI公式计算肾小球滤过率(eGFR)大小。高血压、糖尿病、高脂血症的诊断分别采用2010年中国高血压防治指南、中国2型糖尿病防治指南及2007年中国成人血脂异常防治指南标准。

1.3 统计学处理

数据分析采用SPSS 20.0软件,计数资料以构成比(n, %)表示,组间比较采用卡方检验。计量资料以均数±标准差表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素的方差分析,各变量相关性分析采用Pearson相关性分析,多因素分析采用多元线性回归分析。所有统计学分析均为双侧检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征及各组间单因素分析比较结果:

238例初诊的睡眠打鼾患者纳入本研究,其中男性219(92%)例,女性19(8%)例,高血压患者31(13%)例,糖尿病患者39(16%)例,混合性高脂血症患者18(8%)例。年龄(42.95±8.23)岁,BMI(27.30±3.84)kg/m^2,颈围(40.14±3.63)cm,腹围(97.30±9.87)cm,收缩压(SBP)(130.07±15.51)mmHg,舒张压(DBP)(80.62±10.87)mmHg。各组临床特征的统计描述及单因素分析比较结果示(表1),性别、颈围、腰围、BMI、糖尿病患病率在各组间比较差异有统计学意义(P<0.05),而年龄、高血压及混合性高脂血症患病率各组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 PSG监测指标及各组间单因素分析比较结果:

PSG监测后根据AHI值将238例患者分成4组(单纯性鼾症组、轻度、中度、重度OSAHS组),其中单纯性鼾症组41例,AHI值(2.91±1.50)次/时,血氧饱和度(Average pulse oxygen saturation, $ASpO_2$)(95.85±1.36)%,最低血氧饱和度(Minimum pulse oxygen saturation, $MSpO_2$)(88.51±3.49)%;轻度OSAHS组49例,AHI值(9.60±2.57)次/h,$ASpO_2$(94.86±1.95)%,$MSpO_2$(83.41±4.81)%;中度OSAHS组56例,AHI值(22.00±4.21)次/时,$ASpO_2$(94.33±2.85)%,$MSpO_2$(77.95±8.19)%;重度OSAHS组92例,AHI值(60.15±17.14)次/h,$ASpO_2$(90.35±5.33)%,$MSpO_2$(64.75±10.76)%。各组间PSG指标统计描述及单因素分析比较结果示(表1),AHI值、$ASpO_2$、$MSpO_2$在各组间比较差异均有统计学意义(P<0.05)。

2.3 血生化检验及各组间单因素分析比较结果

各组血生化检验结果的统计描述及单因素分析比较结果示(表2),血清Cys-C浓度、超氧化物歧化酶

表1 各组临床特征及PSG结果

Tab.1 Baseline demographic and clinical characteristics and polysomnographic data of the patients (*Mean*±*SD*)

	Simple snoring (*n*=41)	Mild OSAHS (*n*=49)	Moderate OSAHS (*n*=56)	Severe OSAHS (*n*=92)	*P*
Man (*n*, %)	33 (80)	44 (90)	51 (91)	91 (99)	0.003
Age (y)	41.29±9.16	43.76±7.80	44.32±7.61	42.42±8.32	0.255
Hypertensive (*n*, %)	2 (4.9)	5 (10.2)	9 (16.1)	15 (16.3)	0.253
Diabetics (*n*, %)	2 (4.9)	7 (14.6)	7 (13)	23 (25.8)	0.021
Dyslipidemia (*n*, %)	1 (4.8)	2 (5.3)	5 (12.2)	10 (17.2)	0.264
BMI (kg/m^2)	24.88±3.59	26.56±2.81*	26.75±3.05*	29.12±4.05*[&#]	0.000
NC (cm)	37.55±3.52	40.15±3.59*	39.89±2.55*	41.45±3.65*[&#]	0.000
WC (cm)	89.87±9.53	96.53±8.49*	96.67±8.23*	101.42±9.61*[&#]	0.000
AHI (evevts/h)	2.91±1.50	9.60±2.57*	22.00±4.21*[&]	60.15±17.14*[&#]	0.000
$ASpO_2$ (%)	95.85±1.36	94.86±1.95	94.33±2.85	90.35±5.33*[&#]	0.000
$MSpO_2$ (%)	88.51±3.49	83.41±4.81*	77.95±8.19*[&]	64.75±10.76*[&#]	0.000

**P*<0.05 *vs* simple snoring group, [&]*P*<0.05 *vs* mild OSAHS group, [#]*P*<0.05 *vs* moderate OSAHS group; BMI: Body mass index; NC: Neck circumference; WC: Waist circumference; AHI: Apnea-hypopnea index; $ASpO_2$: Average pulse oxygen saturation; $MSpO_2$: Minimal pulse oxygen saturation.

(Super oxide dismutase, SOD)、白细胞及其亚型计数、红细胞计数(Red blood cell count, RBC)、红细胞比容(Hematocrit, HCT)在重度与轻度、中度OSHAS患者及单纯性鼾症患者间比较差异有统计学意义(*P*<0.05),上述指标在单纯性鼾症、轻及中度OSAHS患者间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。血肌酐浓度(Cr)、肾小球率过滤(eGFR)在各组间比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

表2 各组血生化检验结果

Tab.2 Blood biochemical test results of patients (*Mean*±*SD*)

Parameter	Simple snoring (*n*=41)	Mild OSAHS (*n*=49)	Moderate OSAHS (*n*=56)	Severe OSAHS (*n*=92)
WBC (G/L)	6.33±1.66	6.55±1.82	6.41±1.55	7.40±1.56*[&#]
TLC (G/L)	2.09±0.62	2.30±0.80	2.17±0.66	2.57±0.73*[&#]
NC (G/L)	3.59±1.32	3.57±1.04	3.60±1.09	4.13±1.10*[&#]
MC (G/L)	0.41±0.13	0.41±0.12	0.41±0.12	0.48±0.16*[&#]
RBC (T/L)	4.97±0.61	5.02±0.40	4.95±0.42	5.26±0.53*[&#]
HGB (g/L)	146.34±11.48	150.55±16.16	147.33±10.08	155.28±10.77*[&#]
HCT (L/L)	0.43±0.03	0.44±0.04	0.44±0.03	0.46±0.03*[&#]
FPG (mmol/L)	5.15±0.76	5.23±0.57	5.24±0.66	5.43±0.90
2hPG (mmol/L)	6.94±2.04	7.82±2.53	7.79±2.83	9.26±3.10*[&#]
TG (mmol/L)	1.52±0.70	1.61±1.15	2.11±2.02	2.35±1.55*[&]
TC (mmol/L)	4.96±0.77	5.05±0.90	5.04±0.93	5.25±1.02
HDL-C(mmol/L)	1.06±0.23	1.09±0.22	0.97±0.18	1.12±1.46
LDL-L(mmol/L)	3.15±0.75	3.22±0.71	3.20±0.67	3.35±0.76
Cr (umol/L)	73.76±11.89	71.73±14.40	71.06±11.34	72.13±11.62
eGFR	105.53±11.38	106.88±13.69	107.98±11.77	109.11±11.69
Cys-c (mg/L)	0.92±0.13	0.89±0.11	0.89±0.11	0.98±0.14*[&#]
SOD	138.70±9.17	135.23±11.48	133.99±14.51	129.42±7.94*[&#]

**P*<0.05 *vs* simple snoring group, [&]*P*<0.05 *vs* mild OSAHS group, [#]*P*<0.05 *vs* moderate OSAHS group; WBC: White blood cell count; TLC: Lymphocytes count; NC: Neutrophils count; MC: Monocytes count; RBC: Red blood cell count; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematocrit; FPG: Fasting plasma glucose; 2hPG: 2 hours plasma glucose; TG: Triglycerides; TC: Total cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein-cholesterol; LDL-L: Low-density lipoprotein-cholesterol; Cr: Creatinine; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Cys-c: Serum cystatin C; SOD: Super oxide dismutase.

2.4 血清Cys-c浓度与各变量相关、回归性分析

2.4.1 血清Cys-c浓度与临床特征、血生化检验及PSG指标的双变量相关性分析结果 以血清Cys-C浓度为因变量,以临床特征、血生化检验及PSG指标为自变量,采用采用Pearson 相关性分析,分析各因素与血清Cys-C浓度的相关性。结果示(表3),血清Cys-C浓度与性别、BMI、颈围、腹围、SBP、呼吸暂停低通气指数(AHI)、WBC呈正相关(r=0.232,P<0.002;r=0.272,P<0.000;r=0.226,P<0.003;r=0.282,P<0.000;r=0.116,P<0.031;r=0.301,P<0.000;r=0.201,P<0.007;),与平均血氧饱和度($ASpO_2$)、最低血氧饱和度($MSpO_2$)、SOD呈负相关(r=-0.251, P<0.002; r=-0.209, P<0.006; r=-0.245, P<0.003)。

表3 血清Cys-c浓度双变量相关性分析结果

Tab.3 Correlations between white blood cells and their subtype counts and baseline demographic, clinical and polysomnographic data of the patients

Cys-c	Sex	BMI	NC	WC	SBP	AHI	$ASpO_2$	$MSpO_2$	WBC	SOD
r	0.232	0.232	0.226	0.282	0.166	0.301	-0.251	-0.209	0.201	-0.245
P	0.002	0.000	0.003	0.000	0.031	0.000	0.002	0.006	0.006	0.006

BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; AHI: apnea-hypopnea index; $ASpO_2$: Average pulse oxygen saturation; $MSpO_2$: Minimal pulse oxygen saturation; WBC: White blood cell count; SOD: Super oxide dismutase.

2.4.2 血清Cys-c浓度与肾功能危险因素的多元线性回归分析 以血清Cys-C浓度为因变量,肾功能相关危险因素为自变量,采用多元线性回归分析各因素对血清Cys-C浓度的影响。结果示:在调整BMI、颈围、腰围、血压、血糖、等混杂因素后,AHI值、性别与血清Cys-C浓度的升高呈独立正相关(β=0.218,P<0.010;β=0.198,P<0.018)。SOD与血清Cys-C浓度的升高呈独立负相关(β=-0.217,P<0.009)。

3 讨论

我们的研究发现在各组患者血清肌酐浓度、eGFR差异无统计学意义时,重度OSAHS患者血清Cys-C浓度较轻度、中度OSAHS患者及单纯性鼾症患者明显升高调整BMI、颈围、腹围、血压、血糖、血脂等肾功能损害相关危险因素后,AHI值与血清Cys-C浓度仍呈独立正相关,提示在血肌酐浓度、eGFR未出现异常时,重度OSAHS患者已启动了早期肾功能损害的病理过程,是肾功能损害的独立危险因素。

CKD的发生、发展是一个慢性进行性的病理生理过程,目前临床上对其诊治的基本原则是早期诊断、早期治疗,以控制肾功能的恶化,提高预后。肾小球率过滤是肾功能评价最主要指标,也是诊断CKD的一项重要指标[11]。血清肌酐浓度作为反映肾小球滤过率的常用指标,其检测结果不仅受性别、年龄、运动、饮食、肌肉代谢等肾外因素影响,且肾脏代偿能力较强,肾小球损害早期血清肌酐可能仍在正常范围内,待其出现异常时,大多数患者已处于肾损害的中晚期,其中约50%的患者可能发展到肾病终末期,因此不能作为肾脏早期损害的检测指标。而血清Cys-C作为一种低分子碱性非糖蛋白质,几乎完全由肾小球滤过,并在近曲小管由肾小管细胞重吸收、降解,不被肾小管细胞分泌。其浓度几乎完全由肾小球滤过率决定,不受身高、年龄、性别、身体构成、饮食及运动等影响,是反映肾小球滤过率"理想"的内源性标志物。且研究表明,血清Cys-C在肾功能轻度异常时,对肾小球率过滤的轻微变化更为敏感,优于血清肌酐[10, 12-13]。我们的研究结果与其一致,血清Cys-C在"血清肌酐盲区"时,能更早的发现肾功能异常的患者。

多项流行病学研究证实,OSAHS是心脑血管疾病(高血压、动脉粥样硬化、冠心病、心律失常、充血性心力衰竭及脑卒中等),代谢性疾病(2型糖尿病、胰岛素抵抗、高脂血症等)的独立危险因素[1, 14-15]。OSAHS的上述并发症也是CKD发生、发展的危险因素,这些危险因素如得不到良好的控制将诱发、加重肾功能的下降,促进CKD的发生、发展[16]。因此,重度OSAHS患者诱发早期肾损害可能与其相关并发症有关。目前OSAHS合并上述疾病的发病机制仍不清楚,多数研究者认为可能与OSAHS患者特征性慢性间歇性低氧(Chronic intermittent hypoxia, CIH)、睡眠结构紊乱、血流动力学异常所致的氧化应激、系统性炎症、交感神经兴奋及血管内皮的损害有关,其中特征性CIH是致上述靶器官损害的重要机制之一[17, 20]。CIH类似缺血—再灌注损伤,可促使机体活性氧的产生增加,启动炎症级联反应,致使内皮细胞分泌能力失衡、凋亡增加,内皮依赖性血管舒张功能失调,最终血管内皮完整性遭到破坏,引起广

泛血管损伤、内皮功能不良[18, 21]。虽然肾血流量占心输出量的20%,但由于肾组织解剖结构及生理功能的特点,使肾内血流分布不均匀,肾髓质血流量仅占肾血流量的10%,从而致使肾组织易受低氧的损害[22]。其次,肾脏作为一个主要由毛细血管构成的器官,在CIH环境中也可能发生上述类似的病理变化,启动早期肾功能损害。20世纪90年代Ntonelli Incalzi R等发现在非选择性慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的患者中慢性肾衰竭(CRF)的患病率约6%,且能独立于其他常见危险因素预测COPD的远期死亡率,指出COPD可能是肾功能损害的危险因素之一[23]。Raffaele Antonelli Incalzi 等也发现COPD合并亚临床性CRF(正常血清肌酐浓度,eGFR<60 mL/min/1.73 m^2)、临床性CRF(血清肌酐浓度异常,eGFR<60 mL/min/1.73 m^2)的患病率较非COPD患者明显增加,且待患者eGFR低于30 mL/min/1.73 m^{2}时血清肌酐浓度才升高,提示以血清肌酐浓度作为CRF的诊断标准,可能会低估COPD合并CRF的真正患病率,尤其是年龄大于65岁的老年COPD患者[24]。Yoshizawa等[25]以Cys为诊断肾功能损害的指标并与血肌酐相比较,发现以Cys为指标诊断COPD合并CKD(eGFR<60 mL/min/1.73 m^2)的患病率明显高于以血肌酐为指标,且可作为肺功能损害的预测指标[26-27]。Incalzi 等[24]还发现COPD合并亚临床性CRF,临床性CRF的患者同时发生呼吸衰竭(PaO<56 mmHg)的发病率分别为2.7%,3.8%,Lima等[28]发现COPD合并呼吸衰竭(PaO_2<60 mmHg)的患者经72 h氧疗后,在血氧分压得到纠正而二氧化碳分压无明显变化的情况下,患者GFR、钠排泄分数、尿量明显增加,提示低氧环境影响肾功能,参与肾功能损害的病理生理过程。这在我们的研究中也被证实,在平衡上述与肾功能损害有关的危险因素后发现,AHI值与血清Cys-C浓度仍呈独立正相关。因此,OSAHS除了可以增加肾功能损害相关危险因素外,CIH也可能直接参与了启动或加重肾功能损害的病理过程。

我们的研究还发现,重度OSAHS患者超氧化物歧化酶(SOD)、外周血白细胞及其亚型计数(WBC、TLC、NC、MC)及红细胞计数水平较中、轻度OSAHS患者及单纯性鼾症患者也明显增加。且WBC与血清Cys-C浓度呈正相关,SOD与血清Cys-C浓度呈负相关。

CKD的发生、发展是一个非常复杂的病理过程,常伴随多种细胞、细胞因子及多条信号通路的参与,如炎症、非炎症的损伤、氧化应激的损伤、肾固有细胞表型转变、血管活性物质的分泌的作用、ECM合成与降解的失衡等。其中氧化应激、炎症反应是CKD形成的关键因素之一,贯穿其发生发展始终[22, 29]。CIH可促使机体活性氧的产生增加,启动炎症级联反应,激活白细胞,分泌多种细胞因子、趋化因子及粘附分子,可直接影响小血管紧张度的调节、血管的收缩及激素类产物的修饰,从而导致广泛的血管内皮损伤、内皮功能不良[18, 21]。此外,血管内皮损伤有可激活外周血白细胞,使血循环中的白细胞升高,形成恶性循环[30-31]。外周血WBC、SOD分别是反映机体炎症状态、抗氧化能力的客观指标,提示重度OSAHS患者处于慢性亚临床炎症及氧化应激状态。另,循环中的血细胞升高,可增加微血管中血流动力学阻力,加重局部组织的缺血、缺氧。故此,重度OSAHS患者血清Cys-C浓度升高可能与CIH诱发氧化应激、启动炎症级联反应相关。

我们的研究存在下述不足之处:1、样本中男性远多于女性,这与OSAHS患病率男性高于女性有关,性别偏倚可能对研究结果产生影响;2、未观察CPAP干预治疗后血清Cys-C浓度变化情况;3、研究方法采用的是横断面研究,需要进一步的纵向研究去探讨高浓度血清Cys-C的OSAHS患者是否具有高CKD的发病率。

综上所述,OSAHS作为最常见的睡眠呼吸障碍疾病,具有潜在危险性,可累及全身各个器官。其特征性的CIH在OSAHS致使相关靶器官损害中起重要作用。我们的研究证实重度OSAHS诱发早期肾功能损害,血清Cys-C浓度可作为其预测指标之一。其损害机制可能与CIH诱发的氧化应激、炎症级联反应相关。但我们的研究样本及范围存在局限性,仍需进一步多中心、多范围、大样本的研究证实。

参考文献:

[1] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea[J]. Lancet, 2014, 383(9918): 736-47.
[2] Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature[J]. BMC Pulm Med, 2013, 1: 10.
[3] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults[J]. N Engl J Med, 1993, 328(17): 1230-5.
[4] Merlino G, Piani A, Dolso P, et al. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(1): 184-90.
[5] Adeseun GA, Rosas SE. The impact of obstructive sleep apnea on chronic kidney disease[J]. Curr Hypertens Rep, 2010, 12(5): 378-83.
[6] Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, et al. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(5): 986-94.
[7] Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(5): 995-1000.
[8] Chou YT, Lee PH, Yang CT, et al. Obstructive sleep apnoea: a

stand-alone risk factor for chronic kidney disease [J]. Nephrol Dialysis Transplant, 2011, 26(7): 2244-50.

[9] Kanbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol, 2012, 44(2): 535-9.

[10] Dharnidharka VR, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function:a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40(2): 221-6.

[11] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease:improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825.

[12] Roos JF, Doust J, Tett SE, et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children-A meta-analysis [J]. Clin Biochem, 2007, 40(5/6): 383-91.

[13] Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients[J]. Clin Chem, 2007, 53(3): 480-8.

[14] Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, et al. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review [J]. Sleep Med Rev, 2014, 18(1): 49-59.

[15] Nadeem R, Singh M, Nida M, et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis[J]. J Clin Sleep Med, 2014, 10(5): 475-89.

[16] Schlondorff DO. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease[J]. Kidney Int, 2008, 74(7): 860-6.

[17] Dewan NA, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA implications for comorbidities[J]. Chest, 2015, 147(1): 266-74.

[18] Lui MM, Ip MM. Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder[J]. Respirology, 2013, 18(1): 39-46.

[19] Unnikrishnan DJ, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea:An update[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2015, 16(1): 25-34.

[20] Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity[J]. J Clin Invest, 2014, 124 (4): 1454-7.

[21] Stiefel P, Sánchez-Armengol MA, Villar J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles[J]. Arch Med Res, 2013, 44(6): 409-14.

[22] Heyman SN, Khamaisi M, Rosen S, et al. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2008, 28(6): 998-1006.

[23] Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 1997, 10(12): 2794-800.

[24] Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD[J]. Chest, 2010, 137(4): 831-7.

[25] Yoshizawa T, Okada K, Furuichi S, et al. Prevalence of chronic kidney diseases in patients with chronic obstructive pulmonary disease:assessment based on glomerular filtration rate estimated from creatinine and cystatin C levels [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015,10: 1283-9.

[26] Zhang Y, Zhu Y, Wu Y, et al. Serum cystatin C as a potential biomarker for the evaluation COPD[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7 (12): 5484-90.

[27] Zhang M, Fu SH, Cui H, et al. Serum cystatin C and indices of lung function in elderly Chinese men with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Aging Clin Exp Res, 2014, 26(2): 193-9.

[28] Lima MR, Cipullo JP. Oxygen therapy improves renal function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Ren Fail, 2005, 27(4): 373-9.

[29] Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics[J]. Kidney Int, 2008, 74(7): 867-72.

[30] Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al. Leukocyte count as an Independent predictor of recurrent ischemic events [J]. Stroke, 2004, 35(5): 1147-52.

[31] Cassie S, Masterson MF, Polukoshko A, et al. Ischemia/reperfusion induces the recruitment of leukocytes from whole blood under flow conditions[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 36(9): 1102-11.

（编辑:吴锦雅）